

## · 病例报告 ·

## 主观认知下降患者的诊治 1 例并文献复习

徐莉丝 蔡清艳 汪子琪

610036 成都市第四人民医院老年医学科 电子科技大学脑科学研究中心

通信作者: 汪子琪, Email: 545714471@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.06.013

【关键词】 阿尔茨海默病; 甘露特钠; 主观认知下降

基金项目: 国家自然科学基金(82201628); 成都市科学技术局技术创新研发项目(2022-YF05-01883-SN)

**Diagnosis and treatment of subjective cognitive decline: a case report and literature review** Xu Lisi, Cai Qingyan, Wang Ziqi

Department of Geriatric, the Fourth People's Hospital of Chengdu, Brain Science Research Center, Electronic Science and Technology University, Chengdu 610036, China

Corresponding author: Wang Ziqi, Email: 545714471@qq.com

【Key words】 Alzheimer disease; Sodium oligomannate; Subjective cognitive decline

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82201628); Chengdu Municipal Bureau of Science and Technology R&amp;d Project (2022-YF05-01883-SN)

目前, AD是重大慢性疾病领域中尚无法治愈的疾病之一, 早期筛查和干预对延缓AD的发生、发展, 降低致残、致死率至关重要<sup>[1]</sup>。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)是AD的最早期表现之一, 此阶段是AD早期防治的重要关口。在全球范围内, AD患者不断增多, 但治疗现状却不尽如人意, 胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等药物均无法有效逆转疾病进程。面对AD治疗的困境, 抗 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、抗tau蛋白等新药的研发备受关注。甘露特钠是一种基于调控肠脑轴, 改善CNS微环境、调节肠道菌群、减少中枢炎症反应, 发挥神经保护作用的新型药物, 可用于改善轻中度、中早期AD及轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的认知功能, 且安全性良好。本文报道1例甘露特钠治疗SCD的临床病例, 旨在为临床诊疗提供参考。本研究已获得成都市第四人民医院医学伦理委员会审批, 审批号: [2022]伦审字(75)号。

**临床资料** 患者女, 76岁, 高级工程师退休, 右利手, 接受文化教育17年, 以“记忆力下降3年, 伴对记忆下降担忧1年”为主诉于2022年3月25日至成都市第四人民医院记忆门诊就诊。患者3年前

无明显诱因出现近事记忆力下降, 常常对刚发生的事情及刚说过的话不能回忆, 病情缓慢进展, 持续性存在, 并对记忆力下降感到担忧, 对新鲜事物好奇心下降, 远期记忆无明显异常; 1年前患者出现再认物体和面孔困难, 有时在熟悉地方感到陌生。上述表现得到了其丈夫的确认。2017年来, 患者常常睡眠不深, 多梦。患者因担心自己患上AD而就诊。既往史: 高血压病病史5年, 最高收缩压约200 mmHg(1 mmHg=0.133 kpa), 规律服用厄贝沙坦氢氯噻嗪降压, 血压控制良好; 甲状腺功能减退12年, 规律服用“左甲状腺素钠片”后甲状腺功能恢复正常; 50年前有一过性贫血、一氧化碳中毒史1次, 否认有相关认知功能改变。家族史: 母亲患有AD。个人史及社会支持情况: 普通饮食, 每天喝茶、吃水果、蔬菜, 很少吃鱼和豆类; 平素和老伴居住, 生活中无导致精神紧张或压力事件, 有健在的哥哥和姐姐各1名, 有3~5名可以得到支持和帮助的朋友, 大多数邻居都很关心自己; 无冶游史和手术史。一般体格检查无阳性体征。

**精神检查:** 引出焦虑情绪, 对记忆力下降感到担忧, 否认抑郁综合征、幻觉、妄想, 记忆、计算、视空间、执行力、注意力、语言、定向、运用等八大认

知领域未见异常,主观感觉自我记忆力下降,自知力存在。神经专科查体:神志清楚,表情自然,语言表达流利,步态正常,颅神经(-),肌力、肌张力、深浅感觉正常,生理反射存在,病理反射未引出。

神经心理测评:日常生活能力、客观认知功能均在正常范围,主观认知下降评分异常,可能有焦虑和抑郁情绪,睡眠质量一般。见表1。实验室检查:血常规、肝肾功能、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、同型半胱氨酸、甲状腺功能、糖化血红蛋白、血糖、梅毒抗体、HIV抗体未见异常;载脂蛋白E(ApoE)基因型:E3/E3型;肠道微生物检出拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、疣微菌门、互养菌门,丰度值分别为65.32、32.63、1.84、0.18、<0.01、<0.01;检出普雷沃菌属、普氏栖粪杆菌属、多乐福西菌属、毛螺菌属、拟杆菌属,丰度值分别为62.63、8.74、8.73、8.55、1.32。头颅MRI平扫:提示右侧海马萎缩,内侧颞叶萎缩评定量表得分1分,见图1A;后扣带沟轻度增宽,Koedam顶叶萎缩评定量表得分1级,见图1B~1D;额叶皮层1度萎缩,全脑皮层萎缩-额叶评分1级,见图1E~1G。

诊断、鉴别诊断与治疗:本例患者为老年女性,病程3年,隐袭起病,主观感受记忆力较前有所下降且被知情者证实,记忆下降以近记忆力为主,伴担心,缓慢进展,逐渐出现空间感知力下降,主动就医。患者血压及甲状腺功能控制良好,既往一氧化碳中毒未出现相关认知障碍,头颅MRI未见血管性病变,因此不考虑甲状腺功能相关认知功能障碍和血管性痴呆。通过对患者相对详尽的实验室检查,排除了导致认知功能障碍的其他疾

病,如脑血管病、重度抑郁、中毒、炎症、代谢紊乱等。神经心理测评提示主观认知下降;影像学检查提示额顶叶皮层、内侧颞叶I度萎缩。综上考虑患者诊断为SCD。给予甘露特钠胶囊(上海绿谷制药有限公司,国药准字H20190031)450 mg口服治疗,2次/d,同时给予生活指导和饮食指导,如多参加社交活动,每周参加有氧锻炼2~3次,规律生活,保证充足睡眠,多食用谷类、鱼类等。治疗6个月后随访,神经心理测评提示患者主观认知表现、客观总体认知功能、记忆力、焦虑抑郁及睡眠均有改善,执行功能继续恶化,且未发现明显药物不良反应。见表1。同时进一步完善头颅正电子发射断层成像(PET)检查,提示其AD典型皮层区域的标准摄取值比值(standardized uptake value ratio, SUVR)为1.286, Aβ-PET为阳性。见图2。患者血浆AD标志物检查示Aβ<sub>42</sub>为3.267 7 pg/ml, Aβ<sub>40</sub>为75.016 2 pg/ml, Aβ<sub>42/40</sub>为0.043 6(阳性,比值≤0.066 3为阳性), p-tau181为1.801 pg/ml;神经纤维轻链:12.81 pg/ml,星形胶质细胞标志物-胶质纤维酸性蛋白为149.21 pg/ml(阳性,数值≥92.88为阳性)。结合患者后期的头部PET检查及血浆AD标志物检查,进一步证实了患者处于AD临床前期SCD阶段。

讨论 AD的全病程分为临床前期、MCI、痴呆3个阶段。临床前期患者表现为主观感受到自己的认知能力持续性下降,然而此时神经心理学检查却不能发现功能受损,此阶段即为SCD阶段<sup>[2]</sup>。研究表明,记忆门诊就诊的SCD患者中39.3%存在Aβ阳性,SCD结合Aβ,与微弱认知损害相关,并且影响神经退行性、临床症状和进展<sup>[3]</sup>。既往研究也

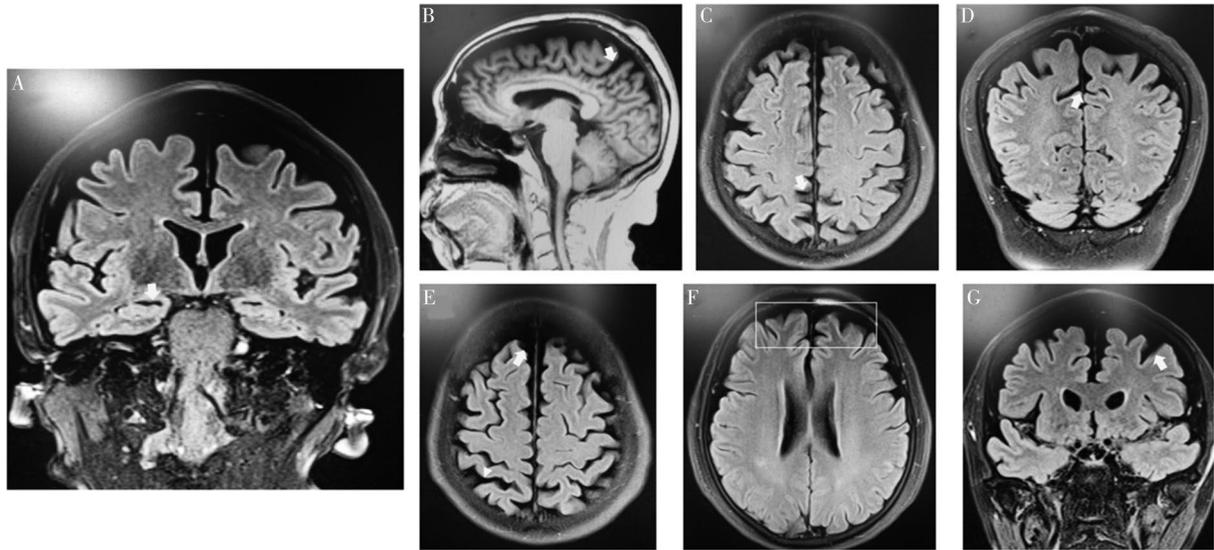
表1 主观认知下降患者治疗前、后神经心理量表评估情况(分)

症状领域	A(日常生活活动能力)			B(精神症状与行为改变)				
	项目	ADLs	NPI	HAMD	HAMA	ESS	PSQI	RBDSQ
治疗前		21	0	7	8	8	13	1
治疗6个月后		20	0	2	3	2	5	2

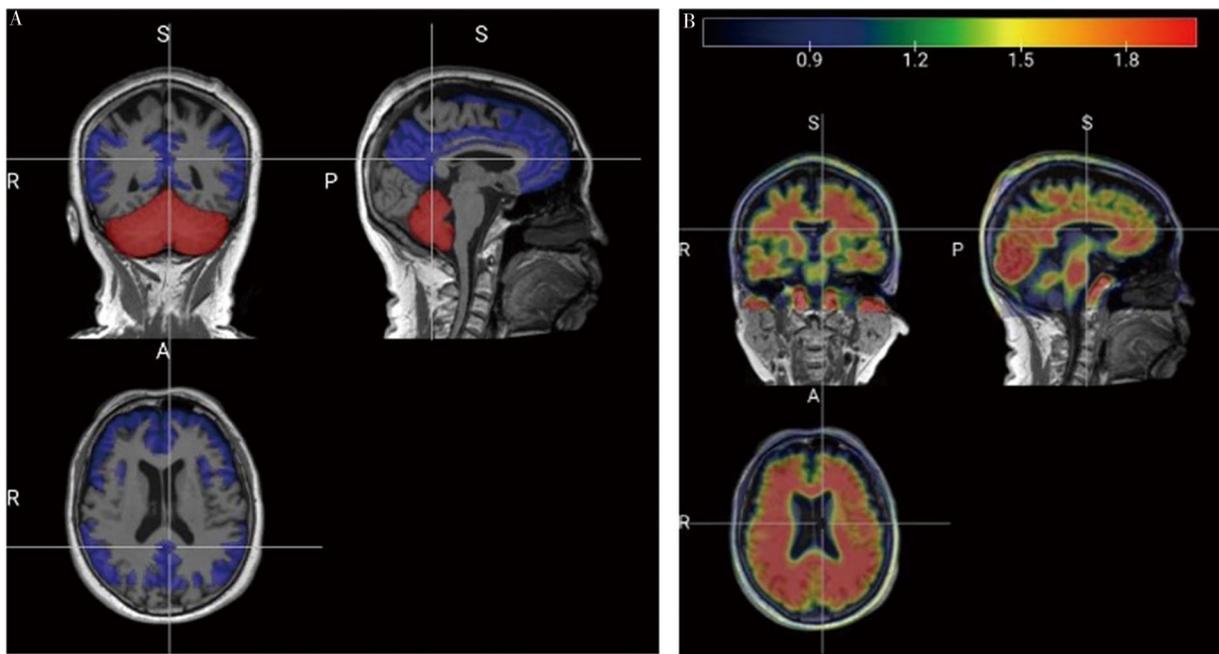
症状领域	C(认知功能)													
	总体认知			记忆		注意力	语言			执行功能		主观认知		
	项目	MMSE	MoCA-B	ADAS-cog	AVLT-H 瞬时记忆	AVLT-H 再认	DST	AFT	BNT	STT-A (s)	STT-B (s)	SDMT	SCD-Q9	Ecog
治疗前		30	26	8.5	25	23	15	16	26	72.67	95.74	50	7.5	2.3
治疗6个月后		30	28	5.3	28	24	11	17	25	41.33	117.12	44	5.5	1.3

注:ADLs 日常生活活动能力量表;NPI 神经精神问卷;HAMD 汉密尔顿抑郁量表;HAMA 汉密尔顿焦虑量表;ESS Epworth 嗜睡量表;PSQI 匹兹堡睡眠质量指数;RBDSQ 快速眼动睡眠期行为紊乱筛查量表;MMSE 简易智力状态检查量表;MoCA-B 蒙特利尔认知评估量表基础量表中文版;ADAS-cog 阿尔茨海默病评定量表-认知量表;AVLT-H 华山版听觉词语学习测验;DST 数字广度测验;AFT 动物词语流畅性;BNT 波士顿命名测验;STT-A 形状连线测验A;STT-B 形状连线测验B;SDMT 符号数字形式测试;SCD-Q9 主观认知下降自测表-9;Ecog 日常认知量表



注: A 为右侧海马萎缩; B ~ D 为后扣带沟轻度增宽; E 为右侧中央后沟增宽; F ~ G 为额叶皮层萎缩、中央后沟增宽; A、D、G 为冠状面; B 为矢状面; C、E、F 为横断面

图1 主观认知下降患者头颅磁共振成像图



注: A 中蓝色区域为阿尔茨海默病典型皮层区域, 红色区域代表全小脑(参考脑区); B 为 <sup>18</sup>F-D3-AV45 SUVR PET 全脑显像; PET 正电子发射断层成像; SUVR 标准摄取值比值; B 中红色区域提示抗  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积阳性

图2 主观认知下降患者头颅正电子发射断层成像扫描图

表明, SCD 阶段患者体感运动脑功能网络已发生改变<sup>[4]</sup>。此外, AD 临床前期 SCD 具有典型特征<sup>[5]</sup>, 即存在记忆下降的主诉, 起病在近 5 年内, 发病年龄  $\geq 60$  岁, 伴有对 SCD 的担心, 有知情者的证实, 持续存在的 SCD, 主动就医的 SCD。2020 修订版/中国 AD 临床前期 SCD 诊断流程与规范专家共识中表明, 有条件的研究可以进一步检测 ApoE E4 等位基因、AD 生物标志物<sup>[6]</sup>。本例患者发病年龄超过 65 岁, 总病

程 3 年, 存在持续性记忆力减退, 伴担心, 记忆下降被家人证实, 并主动就诊于记忆门诊。本案例所报道的 SCD 个体 APOE 基因型虽为 E3/E3 型, 且无脑脊液标志物证实, 但患者后续 PET 和血液 AD 生物标志物检测也证实患者处于 AD 临床前期 SCD, 提示尽管 ApoE E4 携带者有助于发现 SCD 等 AD 临床前期患者, 但 ApoE E4 非携带者亦不能排除 AD 临床前期患者。

研究发现,肠道菌群与AD或有密不可分的关系<sup>[7]</sup>。肠道菌群可参与肠道与脑部之间的信号传导,形成“微生物-肠道-脑轴”通路,且其与神经系统之间存在双向信号传递途径。肠道菌群代谢物失调可导致肠道通透性增高及全身炎症,进而影响CNS,使AD患者出现认知功能障碍<sup>[8]</sup>。在MCI和SCD期,患者已经出现肠道菌群紊乱。研究显示,在健康人群、SCD、认知障碍人群中,厚壁菌门、梭菌纲、梭菌目、瘤胃球菌科和粪杆菌属等抗炎细菌的丰度逐渐下降,此类改变与患者认知功能下降有关,且在具有阳性淀粉样蛋白证据的SCD参与者中得到了验证<sup>[9-10]</sup>。本例SCD患者肠道菌群检测结果提示拟杆菌已不再是优势菌属,进一步支持AD临床前期SCD患者已发生肠道菌群改变。

甘露特钠的主要成分是一种从海洋褐藻中衍生的口服酸性线性寡糖混合物,有研究报道其可通过减轻神经炎症、平衡肠道菌群以及抑制A $\beta$ 斑块形成等多重机制改善认知功能,甚至延缓疾病的进展<sup>[11-12]</sup>。本例SCD患者药物治疗积极性较高,因此给予甘露特钠进行药物干预,在使用6个月后,患者的主观认知表现、记忆力、精神行为表现均得到了改善。其中主观认知表现、瞬时记忆、再认能力、焦虑抑郁情绪、睡眠得到了显著改善,提示该治疗方案积极有效。本例患者使用甘露特钠过程中未诉相关不适,提示甘露特钠使用安全性较高。

目前,非药物干预认知下降也取得了可靠证据。一项对3万名中国人长达10年的研究发现,6种健康的生活方式[健康的饮食(坚持12种合格食物中至少7种的推荐摄入量)、定期的体育锻炼(每周 $\geq 150$  min的中等强度或 $\geq 75$  min的高强度)、积极的社会接触(每周 $\geq 2$ 次)、积极的认知活动(每周 $\geq 2$ 次)、从不或以前吸烟、从不饮酒]可以减缓患者记忆力衰退,即使携带APOE E4基因,仍然可以降低其罹患痴呆症的风险<sup>[13]</sup>。对于本例患者,指导其多参加社交活动,每周参加有氧锻炼2~3次,规律生活,保证充足睡眠,多食用谷类、鱼类等进行非药物干预,患者治疗6个月后,主观认知表现、瞬时记忆、再认能力改善可能与这些干预相关。此外,深度睡眠可以减轻AD的记忆丧失<sup>[14]</sup>,可能与慢波睡眠与纺锤波睡眠复合体可巩固记忆相关<sup>[15-16]</sup>。因此,推测此例患者治疗后睡眠质量改善也间接促进了认知的改善。

值得注意的是,患者执行功能进一步恶化,可能与患者前额叶已发生脑萎缩有关<sup>[17]</sup>。此外,患者

长短延迟回忆均无改善,可能与海马、后扣带沟附近皮质萎缩有关<sup>[18-19]</sup>。因此,推测甘露特钠联合生活方式指导干预AD临床前期SCD患者时,对已经发生皮层萎缩的脑区相应临床表现并无显著疗效,因此积极探索其他治疗方式迫在眉睫;同时也提示在脑萎缩发生前就做出诊断并给予积极治疗的重要性。基于生物标志物的新版AD诊断指南的正式发布将使得临床中诊断出临床前期AD患者得以便利实现<sup>[20]</sup>。

综上所述,随着我国认知障碍研究领域的飞速发展、人民生活品质的提升和人口老龄化的加速,记忆门诊的就诊人数日益增多。因此,需要进行完整的病史采集、专业的神经心理量表评估和全面的诊断技术,这样才能有效识别超临床前期AD,从而为患者争取到超早期治疗时间窗。本病例的报道为甘露特钠联合非药物干预治疗AD临床前期SCD患者提供了参考,治疗结果说明积极药物联合非药物干预可增强AD临床前期SCD患者的认知功能,并改善其情绪和睡眠,但对已发生脑萎缩的脑区功能的治疗效果仍有待进一步探索。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章撰写为徐莉蕊,案例提供及文章修订、审校为汪子琪,资助提供为蔡清艳

## 参 考 文 献

- [1] 韩纛.中国阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊治策略[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(8):534-538. DOI: 10.12117/jccmi.2018.08.002.  
Han Y. Recommendations for diagnosis and treatment of subjective cognitive decline due to preclinical Alzheimer disease in China[J]. J Chin Clin Med Imaging, 2018, 29(8): 534-538.
- [2] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [3] Jessen F, Wolfsgruber S, Kleindam L, et al. Subjective cognitive decline and stage 2 of Alzheimer disease in patients from memory centers[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(2): 487-497. DOI: 10.1002/alz.12674.
- [4] Wang Z, Qiao K, Chen G, et al. Functional connectivity changes across the spectrum of subjective cognitive decline, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Front Neuroinform, 2019, 13: 26. DOI: 10.3389/fninf.2019.00026.
- [5] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(3): 271-278. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0.
- [6] 韩纛.2020修订版/中国AD临床前期SCD诊断流程与规范专家共识[EB/OL].(2023-10-25)[2024-2-10].[https://mp.weixin.qq.com/s/Fqzw115ib2n6nRDxJ\\_1QKQ](https://mp.weixin.qq.com/s/Fqzw115ib2n6nRDxJ_1QKQ).

- [ 7 ] Lin L, Zheng LJ, Zhang LJ. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease[ J ]. Mol Neurobiol, 2018, 55(11): 8243-8250. DOI: 10.1007/s12035-018-0983-2.
- [ 8 ] Ho L, Ono K, Tsuji M, et al. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms [ J ]. Expert Rev Neurother, 2018, 18(1): 83-90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909.
- [ 9 ] Sheng C, Lin L, Lin H, et al. Altered gut microbiota in adults with subjective cognitive decline: the SILCODE study[ J ]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(2): 513-526. DOI: 10.3233/JAD-210259.
- [ 10 ] Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota[ J ]. Alzheimers Dement, 2019, 15(10): 1357-1366. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.07.002.
- [ 11 ] Syed YY. Sodium oligomannate: first approval[ J ]. Drugs, 2020, 80(4): 441-444. DOI: 10.1007/s40265-020-01268-1.
- [ 12 ] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[ J ]. Cell Res, 2019, 29(10): 787-803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
- [ 13 ] Jia J, Zhao T, Liu Z, et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study[ J ]. BMJ, 2023, 380: e072691. DOI: 10.1136/bmj-2022-072691.
- [ 14 ] Zavec Z, Shah VD, Murillo OG, et al. NREM sleep as a novel protective cognitive reserve factor in the face of Alzheimer's disease pathology[ J ]. BMC Med, 2023, 21(1): 156. DOI: 10.1186/s12916-023-02811-z.
- [ 15 ] Schreiner T, Petzka M, Staudigl T, et al. Endogenous memory reactivation during sleep in humans is clocked by slow oscillation-spindle complexes[ J ]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3112. DOI: 10.1038/s41467-021-23520-2.
- [ 16 ] Chandra R, Farah F, Muñoz-Lobato F, et al. Sleep is required to consolidate odor memory and remodel olfactory synapses[ J ]. Cell, 2023, 186(13): 2911-2928, e20. DOI: 10.1016/j.cell.2023.05.006.
- [ 17 ] Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function[ J ]. Curr Biol, 2008, 18(3): R110-R114. DOI: 10.1016/j.cub.2007.12.014.
- [ 18 ] Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing[ J ]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(3): 182-194. DOI: 10.1038/nrn2335.
- [ 19 ] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory[ J ]. Neuron, 2002, 35(4): 625-641. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9.
- [ 20 ] Alzheimer's Association International Conference. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's association workgroup[ EB/OL ]. (2023-10-25) [ 2024-02-10 ]. <https://aaic.alz.org>.

(收稿日期: 2024-02-07)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 欢迎订阅2024年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160